

Citología en base líquida complementaria en un laboratorio de citología del Programa de Prevención y Control de Cáncer del Cuello Uterino

Cytology in complementary liquid base in a cytology laboratory of the Cervical Cancer Prevention and Control Program

Patricia Ortega-González,^{1,2} Juan David Bocanegra-Torres¹

Resumen

ANTECEDENTES: La superioridad de la citología en base líquida sobre la citología cervical convencional es controvertida; sin embargo, una de sus ventajas es la aplicación de pruebas de biología molecular.

OBJETIVO: Describir la experiencia de la citología en base líquida posterior a una prueba de VPH positiva (citología complementaria).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo consistente en el análisis de la base de datos del Laboratorio de Citología del Hospital General de León. Variables de estudio: edad, resultado de la prueba de VPH, interpretación citológica y diagnóstico histopatológico.

RESULTADOS: De 6564 pruebas de VPH, 919 (14 %) resultaron positivas al virus del papiloma humano de alto riesgo, de ellas 284 (30.1%) tuvieron alguna anomalía de células epiteliales escamosas o glandulares. El total de interpretaciones de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y más fueron 51, de ellas 14 (27.4%) fueron positivas para virus tipo 16, 9 (17.6%) para virus tipo 18 y 28 (55%) para el grupo de alto riesgo. De los 284 casos positivos, solo se encontraron 33 (11.6%) biopsias. El valor predictivo positivo de la citología en base líquida complementaria para detectar cualquier anomalía celular fue de 90.1%.

CONCLUSIÓN: La citología en base líquida complementaria es una herramienta útil y confiable para el Programa de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino en México.

PALABRAS CLAVE: Citología en base líquida; citología cervical; cáncer cervical; escamosas; células epiteliales glandulares; biopsias; cáncer del cuello uterino.

Abstract

BACKGROUND: The superiority of liquid-based cytology over conventional cervical cytology has been controversial, however, one of its advantages is the application of molecular biology tests.

OBJECTIVE: To describe the experience of liquid-based cytology after a positive HPV test (reflex liquid-based cytology) in a cytology laboratory of the Cervical Cancer Prevention and Control Program in Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive study was carried out where the database of the Cytology Laboratory of the General Hospital of León was analyzed. The following variables were collected: age, HPV test, cytological interpretation and histopathological diagnosis.

RESULTS: Of 6,564 HPV tests, 919 (14%) were positive for high-risk human papilloma virus, of which 284 (30.1%) had some abnormality of squamous or glandular epithelial cells. The total number of interpretations of high-grade squamous intraepithelial lesion and to a greater degree were 51, of which 14 (27.4%) were positive for virus type 16, 9 (17.6%) for virus type 18 and 28 (55%) for pool of high risk. Of the 284 positive

¹ Hospital General de León, Instituto de Salud Pública del Estado de Guanajuato.

² Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato.

Recibido: 30 de noviembre 2018

Aceptado: 21 de enero 2019

Correspondencia

Patricia Ortega González
patyortegagonz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortega-González P, Bocanegra-Torres JD. Citología en base líquida complementaria en un laboratorio de citología del Programa de Prevención y Control de Cáncer del Cuello Uterino. Patología Rev Latinoam. 2019;57:1-6. <https://doi.org/10.24245/patrl.v57id.2994>

cases, only 33 (11.6%) biopsies were found. The positive predictive value of the reflex liquid-based cytology to detect any cellular abnormality was 90.1%.

CONCLUSION: We consider that the reflex liquid-based cytology is a useful and reliable tool for the Program of Prevention and Control of Cervical Cancer in Mexico.

KEYWORDS: Liquid based cytology; Cervical citology; Cervical cancer; Squamous; Glandular epithelial cells; Biopsies.

ANTECEDENTES

El cáncer del cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo, con 86% de los casos y 88% de las muertes en países en vías de desarrollo;¹ es la causa más importante de años de vida perdidos por cáncer entre las mujeres de América Latina y el Caribe.² Solo en México se reportaron 4009 muertes por cáncer del cuello uterino en 2015.³

En los últimos 50 años, la citología cervical convencional ha sido el estudio de elección para el tamizaje usado para detectar lesiones cervicales precursoras, pues ha logrado disminuir de manera sustancial la incidencia y mortalidad por cáncer del cuello uterino en países desarrollados. En países con y sin programas de tamizaje organizado, como: Dinamarca, Reino Unido y Estados Unidos ha sido reemplazada por la citología en base líquida. Desde entonces, ha habido un gran debate acerca de la superioridad de la citología en base líquida sobre la citología cervical convencional. Algunos estudios mencionan que no hay diferencia entre la eficiencia de ambas,^{4,5} otros demuestran mejor sensibilidad de la citología en base líquida, sobre todo los que se realizaron en países sin un sistema organizado de tamizaje.^{6,7} También se ha señalado una disminución de casos inadecuados,^{8,9} pero con un beneficio mayor en laboratorios donde el porcentaje de inadecuados en citología cervical convencional es bajo. Algunas de las ventajas reportadas son: facilidad en el proceso, reduc-

ción de muestras inadecuadas, disminución en el tiempo de lectura y la aplicación de pruebas de biología molecular. Recientemente también se ha mencionado que su eficiencia es dependiente de la marca de la citología en base líquida¹⁰ y de la edad de las pacientes.¹¹

El Programa de Acción Específico de Prevención y Control de Cáncer de la Mujer 2013-2018 en México¹² tiene como modelo de atención para el tamizaje, principalmente, dos esquemas: la citología cervical para mujeres de 25 a 34 años y la prueba molecular de VPH con posterior citología en base líquida complementaria en pruebas positivas para el grupo de mujeres entre 35 y 64 años. En este trabajo se describe la experiencia con la citología en base líquida complementaria, también llamada citología réflex, en un laboratorio de citología del estado de Guanajuato que atiende población abierta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo que analiza la base de datos del Laboratorio de Citología del Hospital General de León, que atiende las Jurisdicciones VII y VIII de la Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato. Los datos por analizar incluyen los resultados obtenidos del 1 de enero al 31 de diciembre de 2017, correspondientes a citología en base líquida complementaria en mujeres en edades de 35 a 64 años a quienes previamente se practicó una prueba para virus del papiloma humano de alto riesgo (Cobas®) que fue positiva.

Las muestras que se reciben en el Laboratorio de Citología se procesan en equipos automatizados Surepath® y se interpretan con base en el Sistema Bethesda¹³ por personal técnico y médico certificado. Variables de estudio: edad, resultado de la prueba de VPH, interpretación citológica y diagnóstico histopatológico.

RESULTADOS

De 6564 de pruebas de VPH, 919 (14%) fueron positivas para virus del papiloma humano de alto riesgo, de ellas 284 (30.1%) tuvieron alguna anomalía de células epiteliales escamosas o glandulares según el Sistema Bethesda. El promedio de edad fue de 44 años. Todas las muestras interpretadas fueron adecuadas para evaluación. En el **Cuadro 1** se resume la interpretación de las muestras. También se analizaron los tipos de virus del papiloma humano más frecuentes en lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y más. Los resultados se encuentran en el **Cuadro 2**. Solo se identifican 3 (9%) falsos positivos; por

Cuadro 1. Interpretación de las citologías en base líquida complementarias

Interpretación citológica	Número	Porcentaje
Sin anomalía	635	69.2%
ASC-US	46	5%
ASC-H	12	1.3%
LIBG	174	18.9%
LIAG	45	4.9%
Carcinoma epidermoide	3	0.3%
AGC	1	0.1%
Adenocarcinoma	3	0.3%
Total	919	100%

ASC-US=células escamosas atípicas; ASC-H células escamosas atípicas sin descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LIBG=lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; LIAG= lesión escamosa intraepitelial de alto grado; AGC= células endocervicales atípicas.

lo tanto, el valor predictivo positivo de la citología en base líquida complementaria para detectar cualquier anomalía celular fue de 90.1%.

Cuadro 2. Correlación histopatológica de 33 casos

Citología	Biopsia					Total
	Neg	LIBG	LIAG	Ca. Invasor	Adeno	
ASC-US		2				2
ASC-H	1					1
LIBG		14				14
LIAG	2	4	7	1		14
Adeno			1		1	2
TOTAL	3	20	8	1	1	33

ASC-US=células escamosas atípicas; ASC-H células escamosas atípicas sin descartar lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LIBG=lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; LIAG= lesión escamosa intraepitelial de alto grado; Adeno=adenocarcinoma invasor; Neg= negativo; Ca. Invasor= carcinoma invasor.

DISCUSIÓN

La citología en base líquida complementaria se ha utilizado en el tamizaje primario del carcinoma del cuello uterino sola o en combinación con la prueba molecular de VPH, también en el *triage* cuando se utiliza la prueba de VPH en el tamizaje primario (citología en base líquida complementaria). No es necesario volver a citar a la paciente para nueva toma de muestra.⁵ Esto representa una gran ventaja para programas de detección oportuna de cáncer del cuello uterino como el caso mexicano.

Algunos estudios han analizado la mejor estrategia de tamizaje y han observado que la prueba molecular de VPH con citología complementaria optimiza el equilibrio entre sensibilidad y especificidad que da por resultado menor cantidad de colposcopias.¹⁴

En nuestros resultados el porcentaje de pruebas de VPH positivas (14%) fue un poco más alto comparado con otros autores.^{14,15} El porcentaje de citologías complementarias positivas (30.1%) para alguna anomalía celular (células escamosas atípicas) (ASCUS) es casi el triple de lo reportado por los mismos autores.^{14,15} Es importante resaltar que se encuentra dentro de los estándares de calidad propuestos por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE)⁶ así como los porcentajes de las categorías de interpretación citológica de nuestros resultados (**Cuadro 1**). Un dato que apoya la certeza de las interpretaciones citológicas es la correlación citohistológica de 33 casos, pues 30 de ellos fueron positivos para alguna lesión.

El proceso de correlación citológico-histológica es un instrumento muy valioso que proporciona una gran cantidad de datos que pueden usarse para mejorar las pruebas de diagnóstico y los procesos de detección.¹⁶ Una limitante de nuestro estudio es el escaso número de resultados histopatológicos encontrados (11.6%). Esto se debe, en parte, a la saturación del servicio de Colposcopia con diferimiento de citas hasta por cinco meses, la inasistencia de las pacientes a la cita y a algunos casos donde la colposcopia no observa ninguna lesión para toma de biopsia.

En México, las normas y lineamientos de instituciones públicas¹⁷ indican que los laboratorios de citología públicos deben realizar correlación cito-histológica; sin embargo, no existe un indicador cuantitativo del desempeño de ésta. Los reportes en la bibliografía con respecto al porcentaje de correlación cito-histológica son muy variables (88-75%) y dependen del tipo de variables analizadas.^{18,19,20} Nuestros resultados arrojan un alto porcentaje (90%) en la correlación cito-histológica (**Cuadro 2**) para cualquier anomalía citológica =< células escamosas atípicas (ASCUS) con cualquier resultado positivo en la biopsia.

En relación con los tres casos falsos positivos, en uno de ellos se observan macrófagos con núcleos grandes y vesiculosos que se interpretaron como células de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (**Figura 1**); otro de ellos muestra grupos tridimensionales hipercromáticos, pero sin pérdida de la relación núcleo-citoplasma y el tercero muestra grupos tridimensionales, pleomorfismo e hipercromatismo. Estas pacientes estarán en revisión cada seis meses en la clínica de colposcopia.

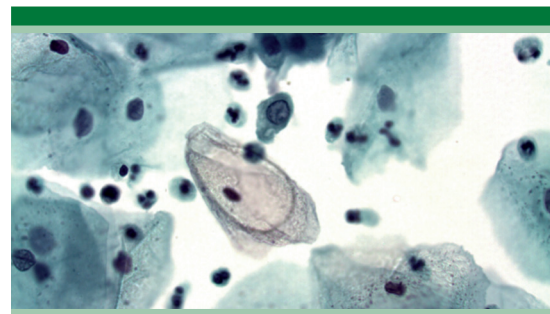
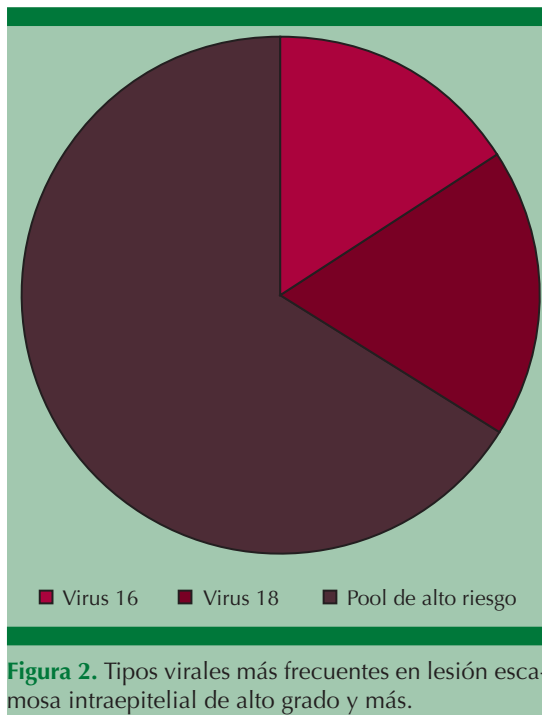


Figura 1. Falso positivo en citología en base líquida complementaria. En la flecha se muestra un macrófago que fue interpretado como lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

Está escrito que el hecho de conocer previamente el estatus de la prueba de VPH mejora la interpretación citológica en lesión escamosa intraepitelial de alto grado y más;²¹ no obstante, también se ha mencionado que podría representar un sesgo en la interpretación y por consecuencia de tratar a las pacientes.²² Si bien en nuestro estudio no se analizó esta variable, creemos que es un tema de gran relevancia para futuras investigaciones.

Con respecto a los tipos virales encontrados en los resultados, el grupo de alto riesgo es el más frecuente entre las lesiones escamosas intraepiteliales y más (55%) (**Figura 2**), un dato importante a tomar en cuenta en las políticas de salud pública.



La citología en base líquida complementaria es una herramienta útil y confiable para el Programa de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino en México. Deben efectuarse más estudios al respecto con mayor cantidad de casos.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; c2013. (Consulta: 9 enero 2014). Disponible en: <http://globocan.iarc>.
2. Yang BH, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*. 2004; 109: 418-24. <https://doi.org/10.1002/ijc.11719>
3. INEGI. Defunciones Generales. Estadísticas vitales. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México 2015.
4. Arbyn M, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111:167-71. doi: 10.1097/01.AOG.0000296488.85807.b3
5. Ronco G, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial. *BMJ*. 2007; 355: 28. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39196.740995.BE>
6. Fremont-Smith M, et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct to vial study. *Cancer Cytopathology*. 2004; 102: 269-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.20599>
7. Beerman H, et al. Superior performance of liquid-based versus conventional Cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol*. 2009; 112: 572-76. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.012>
8. Owens CL, et al. Effects of transitioning from conventional methods to liquid-based methods on unsatisfactory pap tests: results from a multicenter U.S. Study. *Cancer Cytopathol*. 2013;121: 568-575. <https://doi.org/10.1002/cncy.21309>
9. Akamatsu S, et al. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol* 2012; 56: 370-74. <https://doi.org/10.1159/000337641>
10. Rozemeijer K, et al. Comparing Surepath, ThinPrep, and conventional Cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016; 27:15-25. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0678-1>
11. Rask J, et al. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of Young and older women. *Int J Cancer*. 2014; 134:2168-79. <https://doi.org/10.1002/ijc.28532>
12. Programa de Acción Específico de Prevención y Control de Cáncer de la Mujer 2013-2018. (Consulta: 15 enero 2018). https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/242390/PrevencionyControldelCancerdelaMujer_2013_2018.pdf.
13. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. Third edition, New York: Springer, 2015.
14. Cox JT, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208: 184.e1-e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.020>
15. Torres-Ibarra L, Lazcano-Ponce E, Franco EL, Cuzick J, Hernández-Ávila M, y col; FRIDA Study Group. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. *Salud Publica Mex*. 2016; 58:197-210.
16. Raab SS, Grzybicki DM. Cytologic-Histologic Correlation. *Cancer Cytopathol*. 2011; 119: 293-309. <https://doi.org/10.1002/cncy.20165>
17. Lineamientos para la Vigilancia por Laboratorio de Cáncer del Cuello del Útero: Laboratorio de Citología. (Consulta: 21 enero 2018). https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/159057/lineamientos_para_la_vigilancia_por_laboratorio_de_cancer_del_cuello_del_uterio.pdf.

18. Zhao C, Kalposi-Novak P, Austin RM: Follow-up findings in young females with high grade squamous intraepithelial lesion Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135: 361-64.
19. Castle PE, et al. Factors influencing histologic confirmation of high-grade squamous intraepithelial lesion cytology. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 637-45. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181834637
20. Zhang M, et al. Correlation Discrepancies between High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Cytological/Histological Correlation Study from a Single-Institution Experience. *Acta Cytol.* 2014; 58:47-52. <https://doi.org/10.1159/000356988>
21. Benoy IH, et al. Prior Knowledge of HPV status improves detection of CIN 2+ by Cytology screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 205: 569-77. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.101>
22. Moriarty AT, et al. The Tahoe study: bias in the interpretation of Papanicolaou test resulted when human papillomavirus status is known. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138: 1182-85. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0115-CP>